

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202393201** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.28

(22) Дата подачи заявки  
2022.05.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/14* (2006.01)  
*A61K 31/4704* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 35/02* (2006.01)

---

(54) **МНОЖЕСТВО ЧАСТИЦ ТАСКВИНИМОДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) 21175623.4

(32) 2021.05.25

(33) EP

(86) PCT/EP2022/063887

(87) WO 2022/248401 2022.12.01

(71) Заявитель:  
ЭКТИВ БАЙОТЕК АБ (SE)

(72) Изобретатель:  
Веннман Ганс (SE)

(74) Представитель:  
Фелицына С.Б. (RU)

---

(57) Предложено множество частиц тасквинимода в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли, при этом указанные частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 30 мкм и  $D(v,0,5)$  не более 15 мкм. Также предложены фармацевтическая композиция, содержащая указанные частицы и предпочтительно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, и фармацевтическая дозированная единица. Частицы, композиция и дозированная единица являются полезными в лечении рака.

**202393201**  
**A1**

**202393201**

**A1**

## **МНОЖЕСТВО ЧАСТИЦ ТАСКВИНИМОДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к множеству частиц тасквинимода или фармацевтически приемлемой соли тасквинимода и к их применению в терапии, а также к фармацевтической композиции, содержащей такое множество частиц. Изобретение также относится к твердой фармацевтической дозированной единице, например, твердой пероральной фармацевтической дозированной форме, такой как капсула или таблетка для перорального введения, содержащей множество таких частиц.

### Сведения о предшествующем уровне техники

Тасквинимод и способ его получения описаны в международной заявке PCT/SE99/00676, опубликованной под номером WO 99/55678, и международной заявке PCT/SE99/01270, опубликованной под номером WO 00/03991, в которых также раскрывается польза тасквинимода и некоторых других хинолинкарбоксамидов для лечения заболеваний, возникающих в результате аутоиммунитета, таких как рассеянный склероз, инсулинозависимый сахарный диабет, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и псориаз, а также заболеваний, при которых патологическое воспаление играет важную роль, таких как астма, атеросклероз, инсульт и болезнь Альцгеймера.

Способы получения тасквинимода также описаны в международной заявке PCT/SE2003/000780, опубликованной под номером WO 03/106424, и в международной заявке PCT/EP2011/061490, опубликованной под номером WO 2012/004338. Дейтерированная форма тасквинимода описана в международной заявке PCT/EP2012/061798, опубликованной под номером WO 2012/175541.

Применение различных хинолинкарбоксамидов для лечения рака, более конкретно солидных типов рака, таких как рак предстательной железы и рак молочной железы, раскрыто в международной заявке PCT/SE00/02055, опубликованной под номером WO 01/30758. Было обнаружено, что эти соединения связываются и ингибируют взаимодействия иммуномодулирующего белка (S100A9), который способствует развитию опухоли, влияет на супрессивные и проангиогенные клетки в микроокружении опухоли и участвует в создании дометастатических ниш.

В международной заявке PCT/EP2015/075769, опубликованной под номером WO 2016/078921, раскрыт тасквинимод для применения в лечении лейкоза, включая острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз

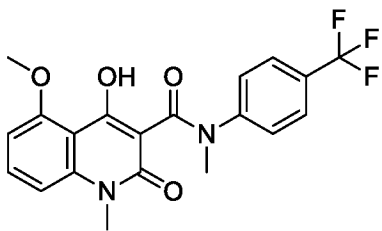
и хронический миелоидный лейкоз.

В международной заявке РСТ/ЕР2015/071391, опубликованной под номером WO 2016/042112, раскрыт тасквинимод для применения в лечении множественной миеломы. В международной заявке РСТ/ЕР2016/053288, опубликованной под номером WO 2016/146329, раскрыт тасквинимод для применения в комбинации с ингибитором PD-1 и/или PD-L1 в лечении рака, в частности, рака мочевого пузыря. Применение тасквинимода для лечения миелопролиферативных новообразований, таких как миелофиброз, раскрыто в международной заявке РСТ/ЕР2021/070629, опубликованной под номером WO 2022/018240. Применение тасквинимода для лечения миелодиспластического синдрома описано в еще не опубликованной международной заявке РСТ/ЕР2022/050891. Все вышеуказанные публикации предшествующего уровня техники включены в настоящий документ в качестве ссылки.

Как известно, недостаточно установить, что конкретное соединение обладает терапевтической активностью, пригодной для лечения конкретного заболевания, необходимо также обеспечить подходящую форму для его введения, чтобы сделать его полезным на практике. Для простоты введения и соблюдения пациентом режима лечения обычно предпочтительным является пероральное введение лекарственных средств. В отношении перорального введения, важным фактором, который следует учитывать, является биодоступность, которую обычно определяют по растворимости, проницаемости через мембрану желудочно-кишечного тракта и скорости растворения вводимого вещества. Дополнительные параметры, связанные с формой для перорального введения, которые следует учитывать, включают простоту изготовления, стабильность и срок годности лекарственного препарата, простоту применения для пациента. Например, для получения точной и постоянной дозировки более предпочтительными могут быть единичные дозированные составы, такие как капсулы и таблетки, по сравнению с жидкими составами, и, кроме того, единичные дозированные составы обычно предпочтительнее из-за простоты транспортировки и в случае лекарственных веществ с неприятным вкусом.

#### Краткое описание изобретения

Тасквинимод, или 4-гидрокси-5-метокси-N,1-диметил-2-оксо-N-[4-(трифторметил)фенил]-1,2-дигидрохинолин-3-карбоксамид, представляет собой соединение, имеющее структурную формулу:



Тасквинимод представляет собой соединение, обладающее высокой проницаемостью через мембрану желудочно-кишечного тракта и высокой растворимостью в воде. Действительно, при определении проницаемости тасквинимода через мембрану желудочно-кишечного тракта при помощи модельных клеток Сасо-2, коэффициент проницаемости тасквинимода оказался равным  $43,5 \pm 0,9 \times 10^{-6}$  см/с, что классифицирует тасквинимод как «высокопроницаемый» согласно биофармацевтической классификационной системе (BCS). Для отнесения соединения лекарственного средства к категории «высокорастворимого» согласно BCS, его самая высокая единичная терапевтическая доза должна быть полностью растворима в 250 мл или менее водной среды в диапазоне pH 1,2-6,8 при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Растворимость тасквинимода в указанных условиях превышает это пороговое значение в десять раз, тогда как при физиологическом pH 7,4 растворимость превышает это пороговое значение в 50 раз, а именно достигает 0,25 мг/мл. На основании этих свойств тасквинимод классифицируется как соединение класса I по BCS. Если высокорастворимый тасквинимод изготовлен в виде состава с немедленным высвобождением, ожидается, что скорость растворения будет высокой с критерием растворения не менее 85%, высвобождаемого за 30 минут при  $37^\circ\text{C}$ . Однако авторы настоящего изобретения обнаружили, что скорость растворения частиц тасквинимода оказалась неожиданно низкой. Учитывая высокую растворимость тасквинимода в воде, низкая скорость растворения частиц тасквинимода в водной фазе была совершенно неожиданной. Низкая скорость растворения может привести к снижению биодоступности и может стать препятствием для эффективного перорального введения терапевтически активного соединения.

Таким образом, настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении того, что высоко растворимое в воде соединение тасквинимода обладает неожиданно низкой скоростью растворения в водной фазе.

Таким образом, первый аспект изобретения относится к множеству частиц тасквинимода в форме свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли, при этом указанные частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 30 мкм и  $D(v,0,5)$  не более 15 мкм.

Дополнительным аспектом является множество частиц тасквинимода в форме

свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем описании, для применения в терапии.

Дополнительным аспектом является фармацевтическая композиция, содержащая множество частиц тасквинимода в форме свободного основания или в виде фармацевтически приемлемой соли, как определено в настоящем описании, и предпочтительно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Дополнительным аспектом является фармацевтическая дозированная единица, содержащая фармацевтическую композицию, как определено в настоящем описании.

Еще одним аспектом является множество частиц тасквинимода, или фармацевтическая композиция, или фармацевтическая дозированная единица, как определено в настоящем описании, для применения в лечении рака. Рак может быть выбран из множественной миеломы, лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного новообразования, лейкоза, рака мочевого пузыря, меланомы, рака легких, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака яичников, нейроэндокринных опухолей (NET) и гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (GEP-NET).

Дополнительные аспекты и их варианты осуществления станут очевидными из следующего описания и формулы изобретения.

#### Краткое описание чертежей

На фигуре 1 представлен % по массе растворенного тасквинимода в зависимости от времени, высвободившегося из капсул по примерам 4-6, содержащих 1 мг частиц тасквинимода, имеющих  $D(v,0,5)$  2,3 мкм, 4,9 мкм и 6,4 мкм, соответственно, и из капсул по сравнительным примерам 1-3 (не в соответствии с изобретением), содержащих 1 мг частиц тасквинимода, имеющих  $D(v,0,5)$  15,9 мкм, 22,4 мкм и 39,9 мкм, соответственно, в тесте на растворение *in vitro*.

На фигуре 2 представлено распределение плотности ( $q_3$ ), измеренной методом лазерной дифракции, в зависимости от размера частиц в мкм для частиц тасквинимода по примерам 7, 8 и 9.

На фигуре 3 представлен % по массе растворенного тасквинимода в зависимости от времени, высвободившегося из капсул по примерам 13 и 14, каждая из которых содержит 1 мг частиц тасквинимода, имеющих  $D(v,0,5)$  3,4 мкм и 8,5 мкм, соответственно, в тесте на растворение *in vitro*.

На фигуре 4 представлен % по массе растворенного тасквинимода в зависимости от времени, высвободившегося из капсул по примеру 17, содержащих 1,0 мг частиц тасквинимода, имеющих  $D(v,0,5)$  4,8 мкм, и из капсул по примерам 18-20, содержащих 1,0 мг частиц тасквинимода, имеющих  $D(v,0,5)$  5,2 мкм.

#### Подробное описание изобретения

Если не определено иное или четко не указано в контексте, все технические и научные термины и сокращения, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. При этом определения некоторых терминов, используемых в настоящем описании, будут даны ниже.

Используемый в настоящем описании термин « $D(v,0,9)$ » означает, что 90% частиц в композиции (в пересчете на объем) имеют диаметр, который равен или меньше указанного значения. Так, например,  $D(v,0,9)$  25 мкм означает, что 90% частиц по объему имеют диаметр, который равен или меньше 25 мкм.

Используемый в настоящем описании термин « $D(v,0,5)$ » означает, что 50% частиц в композиции (в пересчете на объем) имеют диаметр, который равен или меньше указанного значения. Так, например,  $D(v,0,5)$  15 мкм означает, что 50% частиц по объему имеют диаметр, который равен или меньше 15 мкм. Диапазон  $D(v,0,5)$  от 3 до 7 мкм означает, что 50% частиц по объему имеют диаметр, который равен или меньше значения от 7 до 3 мкм.

Используемый в настоящем описании термин «эффективное», а именно, количество, эффективное для достижения цели, т.е. «терапевтически эффективное количество», означает количество компонента, которое является достаточным для достижения указанного терапевтического ответа без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), соизмеримых с разумным соотношением польза/риск при использовании в соответствии с настоящим изобретением. Эффективное количество может варьировать в зависимости от факторов, известных в данной области, таких как болезненное состояние, возраст, пол и вес человека или животного, подвергающегося лечению.

Термин «вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемым химическим веществам, например, известным специалистам в области фармацевтики, для облегчения введения лекарственного средства. Они представляют собой соединения, которые полезны в изготовлении фармацевтической композиции, обычно безопасные, нетоксичные и не являющиеся нежелательными ни в биологическом отношении, ни в

других отношениях, и охватывают вспомогательные вещества, приемлемые для применения как в ветеринарии, так и для фармацевтического применения у человека. Типичные вспомогательные вещества включают инкапсулирующие агенты, подсластители, агенты, маскирующие вкус, носители, связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, антиадгезивные агенты и смазывающие вещества.

Термин «наполнитель» (который в области фармацевтики также может называться «разбавитель» или «объемообразующий агент») относится к ингредиенту (вспомогательному веществу) в фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, но может быть фармацевтически необходимым или желательным, например, для усиления или улучшения свойств фармацевтической смеси для производственных или физиологических целей. Например, наполнитель может быть использован для увеличения объема активного ингредиента, масса которого слишком мала для изготовления или введения.

Термин «смазывающее вещество» относится к вспомогательному веществу, которое, например, предотвращает слипание ингредиентов и вспомогательных веществ и/или прилипание к машине для наполнения дозированной формы. Смазывающее вещество может также обеспечивать формирование, наполнение и выбрасывание дозированной формы, например, за счет снижения трения. Примерами смазывающих веществ являются растительные масла, тальк, диоксид кремния (кремнезем) и жирные кислоты или соли жирных кислот.

Используемый в настоящем описании термин «микронизация» относится к процессу уменьшения среднего диаметра частиц твердого материала. Обычно термин микронизация используется, когда полученные частицы имеют диаметр всего несколько микрометров (обычно менее 10 мкм). Методы микронизации обычно основаны на использовании трения для уменьшения размера частиц, например, путем помола и измельчения.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что последовательно описанное событие или обстоятельство может произойти, а может и не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

Термин «фармацевтическая дозированная единица», используемый в настоящем описании, включает любое средство, пригодное для введения пациенту заданной дозы лекарственного средства, например, капсулу, таблетку, саше, микрокапсулу и т.д.

Под «фармацевтически приемлемым» подразумевается материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. материал можно вводить

индивидууму вместе с соответствующим активным соединением, не вызывая клинически неприемлемых биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из других компонентов состава, в котором он содержится.

Используемый в настоящем описании термин «субъект» относится к млекопитающему. Млекопитающее, рассматриваемое в настоящем изобретении, включает человека, а также млекопитающее, отличное от человека, такое как млекопитающее, выбранное из приматов, домашних животных, таких как сельскохозяйственные животные, например, крупный рогатый скот, овцы, свиньи, лошади и т.п., а также домашние животные, такие как собаки и кошки и т.п. Предпочтительно млекопитающее представляет собой человека.

Ниже в настоящем описании может быть использовано выражение «тасквинимодная частица» или «частица тасквинимода», и его следует понимать как относящееся к частицам тасквинимода, где «тасквинимод» следует понимать как относящийся либо к свободному основанию тасквинимода, либо к тасквинимоду в форме фармацевтически приемлемой соли, если иное не очевидно из контекста или если не указано иное.

Следует отметить, что тасквинимод, используемый в настоящем описании, может иметь любую степень дейтерирования. В некоторых вариантах осуществления тасквинимод имеет степень дейтерирования, соответствующую природному содержанию изотопа дейтерия. В некоторых других вариантах осуществления тасквинимод, используемый в настоящем описании, является таким, который описан в WO 2012/175541, см. выше в настоящем описании.

Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с (в качестве противоиона) ионом щелочного металла, например,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$  или  $\text{K}^+$ , или с ионом щелочноземельного металла, например,  $\text{Mg}^{2+}$  или  $\text{Ca}^{2+}$ , или с ионом любого другого фармацевтически приемлемого металла, например,  $\text{Zn}^{2+}$  или  $\text{Al}^{3+}$ ; или фармацевтически приемлемые соли, образованные с органическими основаниями, такими как диэтаноламин, этаноламин, N-метилглюкамин, триэтаноламин или трометамин.

В настоящем описании термин «лечение» включает, например, индукцию ингибирования, регрессии или стаза заболевания, нарушения или состояния, или улучшение или облегчение симптома заболевания, нарушения или состояния.

«Улучшение» или «облегчение» заболевания или состояния в контексте настоящего изобретения означает облегчение или уменьшение симптомов этого заболевания или состояния. «Ингибирование» прогрессирования заболевания или осложнений заболевания у субъекта в контексте настоящего описания означает



предотвращение или уменьшение прогрессирования заболевания и/или осложнений заболевания у субъекта.

*Множество частиц тасквинимода*

Частица тасквинимода, присутствующая во множестве частиц тасквинимода, представленных в настоящем описании, по существу состоит из тасквинимода, что означает, что по меньшей мере 90% по массе частицы состоит из тасквинимода, например, по меньшей мере 95% по массе, предпочтительно по меньшей мере 96% по массе, более предпочтительно по меньшей мере 97% по массе, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% по массе, по меньшей мере 98,5% по массе, по меньшей мере 99% по массе или по меньшей мере 99,5% по массе.

Как отмечается в настоящем описании, чтобы иметь необходимую скорость растворения, частицы тасквинимода должны иметь распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(v,0,9)$  не более 30 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 29 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 28 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 27 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 26 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 25 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 24 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 23 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 22 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 21 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 20 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 19 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 18 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 17 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 16 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 15 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 14 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 13 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 12 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 11 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 10 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 9 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 8 мкм. В









мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  в диапазоне от 6 до 12 мкм, в диапазоне от 7 до 12 мкм, в диапазоне от 8 до 12 мкм, в диапазоне от 9 до 12 мкм, в диапазоне от 10 до 12 мкм или в диапазоне от 11 до 12 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  в диапазоне от 6 до 11 мкм, в диапазоне от 7 до 11 мкм, в диапазоне от 8 до 11 мкм, в диапазоне от 9 до 11 мкм или в диапазоне от 10 до 11 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  в диапазоне от 6 до 10 мкм, в диапазоне от 7 до 10 мкм, в диапазоне от 8 до 10 мкм или в диапазоне от 9 до 10 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  в диапазоне от 6 до 9 мкм, в диапазоне от 7 до 9 мкм или в диапазоне от 8 до 9 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  в диапазоне от 6 до 8 мкм или в диапазоне от 7 до 8 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,9)$  в диапазоне от 6 до 7 мкм.

Предпочтительно частицы тасквинимода, представленные в настоящем описании, должны иметь распределение частиц по размерам, характеризующееся  $D(v,0,5)$  не более 15 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  14 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  13 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  12 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  11 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  10 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  9 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  8 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  7 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  6 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  5 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  4 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  3 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  2 мкм. В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  1 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 1 до 15 мкм, в диапазоне от 2 до 15 мкм, в диапазоне от 3 до 15 мкм, в диапазоне от 4 до 15 мкм, в диапазоне от 5 до 15 мкм, в диапазоне от 6 до 15 мкм, в диапазоне от 7 до 15 мкм, в диапазоне от 8 до 15 мкм, в диапазоне от 9 до 15 мкм, в диапазоне от 10 до 15 мкм, в диапазоне от 11 до 15 мкм, в диапазоне от 12 до 15 мкм, в диапазоне от 13 до 15 мкм, в диапазоне от 14 до 15 мкм.



или в диапазоне от 5 до 6 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 1 до 5 мкм, в диапазоне от 2 до 5 мкм, в диапазоне от 3 до 5 мкм или в диапазоне от 4 до 5 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 1 до 4 мкм, в диапазоне от 2 до 4 мкм или в диапазоне от 3 до 4 мкм.

В некоторых вариантах осуществления частицы имеют  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 1 до 3 мкм, в диапазоне от 2 до 3 мкм или в диапазоне от 1 до 2 мкм.

Обычно  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 1 до 15 мкм, а  $D(v,0,9)$  составляет не более 30 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 30 мкм. В некоторых вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 1 мкм до 10 мкм, а  $D(v,0,9)$  составляет не более 27 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 27 мкм. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 1 мкм до 9 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 25 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 25 мкм.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 2 мкм до 10 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 25 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 25 мкм. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 2 мкм до 9 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 25 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 25 мкм.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 3 мкм до 9 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 25 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 25 мкм. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 3 мкм до 8 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 25 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 25 мкм. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 3 мкм до 7 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 25 мкм, например,  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 6 до 25 мкм. В некоторых из этих вариантов осуществления  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 7 до 25 мкм, или от 8 до 25 мкм, или от 9 до 25 мкм, или от 10 до 25 мкм.

Таким образом, в некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 3 мкм до 9 мкм, и  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 10 до 25 мкм, или  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 3 мкм до 8 мкм, и  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 10 до 25 мкм, или  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 3 мкм до 7 мкм, и  $D(v,0,9)$  находится в диапазоне от 10 до 25 мкм.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 2 мкм до 9 мкм, в диапазоне от 2 мкм до 8 мкм, в диапазоне от 2 мкм до 7



мкм, в диапазоне от 3 мкм до 9 мкм, в диапазоне от 3 мкм до 8 мкм или в диапазоне от 3 мкм до 7 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 20 мкм, например, в диапазоне от 10 до 20 мкм.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $D(v,0,5)$  находится в диапазоне от 2 мкм до 9 мкм, в диапазоне от 2 мкм до 8 мкм, в диапазоне от 2 мкм до 7 мкм, в диапазоне от 3 мкм до 9 мкм, в диапазоне от 3 мкм до 8 мкм или в диапазоне от 3 мкм до 7 мкм, и  $D(v,0,9)$  составляет не более 16 мкм, например, в диапазоне от 10 до 16 мкм.

Само собой разумеется, что для любой данной популяции частиц значение  $D(v,0,9)$  всегда будет выше значения  $D(v,0,5)$ . Предпочтительно, чтобы разница между  $D(v,0,5)$  и  $D(v,0,9)$  была как можно меньшей, что соответствовало бы как можно более узкому распределению частиц по размерам.

Узкое распределение частиц по размерам будет соответствовать низкому значению отношения  $r$ , полученному путем деления разницы между значениями  $D(v,0,9)$  и  $D(v,0,5)$  на значение  $D(v,0,5)$ , как выражается уравнением:

$$r = \frac{D(v, 0.9) - D(v, 0.5)}{D(v, 0.5)}$$

где  $r > 0$ .

В некоторых вариантах осуществления популяция частиц, предложенная в настоящем описании, имеет соотношение  $r$  не более 6, не более 5, не более 4,5, не более 4, не более 3,5, не более 3, не более 2,5, не более 2,4, не более 2,3, не более 2,2, не более 2,1 или не более 2. Например, в некоторых вариантах осуществления популяция частиц, предложенная в настоящем описании, имеет соотношение  $r$  в диапазоне от 1 до 6, от 1 до 5, от 1 до 4, от 1 до 3,5, от 1 до 3, от 1 до 2,5, от 1 до 2,4, от 1 до 2,3, от 1 до 2,2, от 1 до 2,1 или от 1 до 2. В некоторых вариантах осуществления популяция частиц, представленная в настоящем описании, имеет соотношение  $r$  в диапазоне от 1,5 до 5, от 1,5 до 4, от 1,5 до 3,5, от 1,5 до 3, от 1,5 до 2,5, от 1,5 до 2,4, от 1,5 до 2,3, от 1,5 до 2,2, от 1,5 до 2,1 или от 1,5 до 2. В некоторых дополнительных вариантах осуществления популяция частиц, представленная в настоящем описании, имеет соотношение  $r$  в диапазоне от 2 до 5, от 2 до 4, от 2 до 3,5, от 2 до 3, от 2 до 2,5, от 2 до 2,4, от 2 до 2,3, от 2 до 2,2 или от 2 до 2,1.

#### *Получение частиц тасквинимода*

Тасквинимод в форме порошка является коммерчески доступным, например, от фирмы MilliporeSigma, а также может быть получен, например, следуя способам, описанным в заявках WO 03/106424 и WO 2012/004338 (ссылка выше в настоящем

описании). Частицы тасквинимода, используемые в настоящем изобретении, могут быть получены, исходя из тасквинимода в форме порошка, и далее применяя любой подходящий способ получения частиц с требуемым распределением частиц по размерам, например, путем микронизации с использованием обычного оборудования для микронизации, такого как механические ударные мельницы (спирально-струйные мельницы) или ударные мельницы с псевдооживленным слоем. В некоторых вариантах осуществления частицы тасквинимода получают путем микронизации порошка тасквинимода с помощью струйной мельницы с использованием азота в качестве технологического газа. В некоторых вариантах осуществления частицы тасквинимода приготавливают на основе тасквинимода, полученного как описано в заявке WO 2012/004338, например, в примере 4 WO 2012/004338, и путем микронизации полученного продукта, например, с помощью струйной мельницей с использованием азота в качестве технологического газа.

Частицы тасквинимода по изобретению могут содержать кристаллический тасквинимод, а также аморфный тасквинимод. В некоторых вариантах осуществления частицы по меньшей мере частично состоят из кристаллического тасквинимода, например, по меньшей мере на 50% по массе от общего количества тасквинимода является кристаллическим, или по меньшей мере на 60%, или по меньшей мере на 70%, или по меньшей мере на 80%, или по меньшей мере на 90%, или по меньшей мере на 95%, или по меньшей мере на 96% или по меньшей мере на 97%, или по меньшей мере на 98%, или по меньшей мере на 99% по массе от общего количества тасквинимода является кристаллическим. В некоторых вариантах осуществления частицы состоят из кристаллического тасквинимода. В некоторых других вариантах осуществления по меньшей мере некоторые частицы состоят из аморфного тасквинимода, или большая часть частиц состоит из аморфного тасквинимода, или все частицы состоят из аморфного тасквинимода.

Распределение частиц тасквинимода по размерам можно определить с использованием технологии дифракции лазерного излучения, например, лазерного анализатора размера частиц, например, прибора Malvern Mastersizer, коммерчески доступного от фирмы Malvern Panalytical.

#### *Фармацевтическая композиция*

Фармацевтическая композиция, представленная в настоящем изобретении, содержит частицы тасквинимода по изобретению и предпочтительно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. В некоторых вариантах

осуществления композиция содержит наполнитель (который также может называться «разбавителем») и/или смазывающее вещество. Подходящим наполнителем может являться, например, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, прежелатинизированный крахмал, например, из кукурузы, маннит, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу или гидрофосфат кальция. Подходящее смазывающее вещество может представлять собой, например, гидрогенизированное растительное масло, стеарат магния или стеарат фумарат натрия.

В некоторых вариантах осуществления смазывающее вещество представляет собой гидрогенизированное растительное масло. Гидрогенизированное растительное масло представляет собой хлопья или гранулы от белого до желтовато-белого цвета. Оно изготовлено из полностью гидрогенизированного рафинированного растительного масла, которое распыляется в виде сухого мелкодисперсного порошка. Молекулярная формула гидрогенизированного растительного масла:  $R^1COOCH_2-CH(OOCR^2)-CH_2COOR^3$  (где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой в основном  $C_{15}$  и  $C_{17}$  алкил). Примерами гидрогенизированного растительного масла, которое можно использовать в фармацевтических композициях, являются Sterotex®, коммерчески доступный от Abitec Corp., и Lubritab®, коммерчески доступный от JRS Pharma.

В некоторых вариантах осуществления наполнитель представляет собой прежелатинизированный крахмал, т.е. крахмал, который был подвергнут химической и/или механической обработке для разрушения всех или части крахмальных гранул и имеет молекулярную формулу  $(C_6H_{10}O_5)_n$  (где  $n =$  от 300 до 1000). Неограничивающими примерами прежелатинизированного крахмала, который можно использовать в фармацевтической композиции, являются Starch 1500®, коммерчески доступный от Colorcon Inc., и Lycatab C®, коммерчески доступный от Roquette.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит наполнитель, такой как прежелатинизированный крахмал, и смазывающее вещество, такое как гидрогенизированное растительное масло.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы тасквиниода, прежелатинизированный крахмал и гидрогенизированное растительное масло.

Фармацевтическая композиция, предложенная согласно настоящему изобретению, может содержать частицы тасквиниода в количестве, например, от около 0,1 до около 10% от общей массы композиции или от около 0,1 до около 9% от общей массы композиции, например, от около 0,1 до около 8%, от около 0,1 до около 7%, от около 0,1 до около 6%, от около 0,1 до около 5%, от около 0,1 до около 4% или от около 0,1 до

около 3%, от около 0,1 до около 2%, или от около 0,1 до около 1% от общей массы композиции.

Фармацевтическая композиция, представленная в настоящем описании, может содержать вспомогательное вещество(а) в количестве, например, от около 90 до около 99,9% от общей массы композиции или от около 95 до около 99,9% от общей массы композиции, например, от около 96 до около 99,9%, от около 97 до около 99,9%, от около 97,5 до около 99,9%, от около 98 до около 99,9%, от около 98,5 до около 99,9% или от около 99 до около 99,9% от общей массы композиции.

Обычно основная часть вспомогательных веществ состоит из наполнителя, тогда как количество смазывающего вещества, если оно присутствует, обычно довольно мало, например, от около 0,5 до 4% по массе, от около 0,5 до 3% по массе, от около 1 до 3% по массе или от около 1,5 до 2,5% по массе от общей массы композиции.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, представленная в настоящем описании, содержит от около 0,1 до около 2% по массе частиц тасквинимода, от около 0,5 до около 4% по массе смазывающего вещества и от около 94 до около 99,4% по массе наполнителя в расчете на общую массу композиции; например, от около 0,1 до около 1% частиц тасквинимода, от около 1 до 3% по массе смазывающего вещества и от около 96% до около 98,9% по массе наполнителя в расчете на общую массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит частицы тасквинимода в количестве около 0,1-1%, смазывающее вещество в количестве около 1,5-2,5% по массе и наполнитель в количестве от около 96,5 до около 98,4% по массе в пересчете на общую массу композиции.

Преимуществом фармацевтической композиции, предложенной в настоящем описании, является быстрое растворение частиц тасквинимода, содержащихся в композиции. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 85% по массе частиц тасквинимода в композиции растворяются в течение 30 минут при тестировании на приборе «вращающаяся корзинка» типа I с использованием 1 мг композиции в 500 мл 0,05 М фосфатного буфера, pH 6,8, при температуре ванны 37°C и скорости перемешивания 100 об/мин. Такая высокая скорость растворения соответствует немедленному высвобождению *in vivo*, и поэтому в некоторых вариантах осуществления композиция по настоящему изобретению полезна в качестве состава с немедленным высвобождением.

*Фармацевтическая дозированная единица*

В настоящем описании также предлагается фармацевтическая дозированная единица, содержащая терапевтически эффективное количество тасквинимода в форме частиц тасквинимода, как раскрыто в настоящем описании.

Фармацевтическая дозированная единица может содержать, например, от 0,1 до 2 мг частиц тасквинимода, например, около 0,25-1,5 мг, в частности, от около 0,5 до около 1,25 мг, такое как 1,0 мг частиц тасквинимода, и необязательно одно или несколько вспомогательных веществ.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица содержит фармацевтическую композицию, как определено в настоящем описании, в количестве, соответствующем терапевтически эффективному количеству частиц тасквинимода, такому как 0,1-2 мг, например, около 0,25-1,5 мг, в частности, от около 0,5 до около 1,25 мг, такое как около 1,0 мг.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица является подходящей для перорального введения, например, представляет собой капсулу или таблетку для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица представляет собой фармацевтическую дозированную единицу с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица представляет собой капсулу, подходящую для перорального введения (которая также может называться пероральной капсулой), такую как капсула с твердой или мягкой оболочкой, содержащая фармацевтически эффективное количество фармацевтической композиции, как раскрыто в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу с твердой оболочкой, такую как НМРС, или желатиновую капсулу. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу размера 4 или 3. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу размера 4 с твердой оболочкой, такую как желатиновая капсула размера 4 с твердой оболочкой.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица представляет собой капсулу с твердой оболочкой, например, капсулу размера 4, содержащую эффективное количество частиц тасквинимода и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, например, наполнитель и смазывающее вещество. В некоторых вариантах осуществления капсула представляет собой капсулу с твердой оболочкой, содержащую от около 100 до 250 мг, например, около

150-200 мг фармацевтической композиции, представленной в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица представляет собой капсулу с твердой оболочкой размера 4 или 3, содержащую около 0,1-2 мг частиц тасквинимода, например, около 0,25-1,5 мг, в частности, от около 0,5 до около 1,25 мг, например, 1,0 мг частиц тасквинимода, в комбинации с наполнителем и смазывающим веществом, например, прежелатинизированным крахмалом и гидрогенизированным растительным маслом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица представляет собой капсулу с твердой оболочкой размера 4, содержащую от около 0,5 до около 1,25 мг частиц тасквинимода, например, 1,0 мг частиц тасквинимода, в комбинации с наполнителем и смазывающим веществом, например, прежелатинизированным крахмалом и гидрогенизированным растительным маслом.

Фармацевтическая композиция, представленная в настоящем описании, содержащая небольшие и однородные по размеру частицы тасквинимода, обеспечит устойчивое и быстрое высвобождение тасквинимода в желудочно-кишечном тракте подвергаемого лечению субъекта, что является преимуществом для цели обеспечения дозированной единицы, имеющей высокую и равномерную биодоступность тасквинимода. Как показано в настоящем описании, фармацевтическая композиция по изобретению может быть использована для изготовления фармацевтической дозированной единицы с немедленным высвобождением. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица представляет собой пероральную дозированную форму с немедленным высвобождением, например, капсулу с немедленным высвобождением.

В некоторых вариантах осуществления композиция представлена в пероральной капсуле, которая имеет кишечнорастворимое покрытие, т.е. покрытие, которое устойчиво к растворению в кислых условиях и которое растворяется только в кишечнике, чтобы обеспечить немедленное высвобождение тасквинимода в кишечном отделе (отсроченное немедленное высвобождение). Материалы кишечнорастворимого покрытия хорошо известны специалистам в данной области и коммерчески доступны. Неограничивающим примером является Kollicoat® 100 P, материал покрытия на основе сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления фармацевтическая дозированная единица, обеспеченная в настоящем изобретении, представляет собой пероральную дозированную форму с отсроченным немедленным высвобождением, например, кишечнорастворимую капсулу.

*Применение множества частиц и композиции*

Как упоминалось выше, ранее была показана терапевтическая активность тасквинимода в лечении различных заболеваний. Считается, что множество частиц тасквинимода, фармацевтическая композиция и фармацевтическая дозированная единица, изготовленные с использованием таких частиц, будут полезны в терапии, в частности, в лечении любого из тех заболеваний, для которых ранее было показано, что тасквинимод обладает терапевтической активностью. Таким образом, дополнительным аспектом является указанное множество частиц, фармацевтическая композиция и фармацевтическая дозированная единица для применения в лечении рака.

Еще одним аспектом является применение множества частиц тасквинимода или применение фармацевтической композиции, содержащей такое множество частиц, в изготовлении лекарственного средства для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изготовление включает инкапсулирование фармацевтической композиции, как определено в настоящем описании, с применением методов инкапсулирования, хорошо известных в области техники. В некоторых других вариантах осуществления изготовление включает изготовление таблетки с использованием технологий таблетирования, также хорошо известных в области техники.

Еще одним аспектом является способ лечения рака путем введения эффективного количества множества частиц тасквинимода или фармацевтической композиции, или дозированной единицы, представленных в настоящем описании, млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Предпочтительно способ включает пероральное введение композиции, например, в форме пероральной дозированной единицы, такой как пероральная таблетка или капсула, предпочтительно пероральной капсулы.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака легких, такого как NSCLC (немелкоклеточный рак легких), колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, гематологических злокачественных новообразований, в частности, гематологических злокачественных новообразований поздней стадии, рака яичников, в частности, платинорезистентного рака яичников, нейроэндокринных опухолей (NET) и гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (GEP-NET). Рак, который лечат композицией по настоящему изобретению, может находиться на любой стадии, например, ранней стадии или поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления лечение приводит к устойчивому ответу у индивидуума после прекращения лечения. В некоторых вариантах осуществления лечение вызывает полный ответ, частичный ответ или стабилизацию заболевания у индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак, такой как лейкоз, лимфома, миелодиспластический синдром, миелопролиферативное новообразование или множественная миелома. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак выбран из лейкоза и множественной миеломы. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак выбран из лейкоза, миелодиспластического синдрома и миелопролиферативного новообразования.

В некоторых вариантах осуществления гематологический рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак представляет собой миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак представляет собой миелопролиферативное новообразование. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак представляет собой множественную миелому.

Лейкоз может быть выбран из хронического лимфоцитарного лейкоза, включая волосатоклеточный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз и острый миелоидный лейкоз и его предшественник, миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз или острый миелоидный лейкоз и его предшественник, миелодиспластический синдром. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.

В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование выбрано из группы, состоящей из миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), истинной полицитемии (PV), хронического нейтрофильного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза и мастоцитоза. В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование выбрано из группы, состоящей из миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии, истинной полицитемии, хронического нейтрофильного лейкоза, хронического эозинофильного лейкоза и мастоцитоза. В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование выбрано из группы, состоящей из миелофиброза, эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии. В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления миелопролиферативное новообразование представляет собой эссенциальную тромбоцитемию или истинную полицитемию. Эссенциальная тромбоцитемия и истинная полицитемия могут перерасти в



миелофиброз. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления частицы по изобретению или фармацевтическая композиция, или лекарственное средство, изготовленное путем использования частиц по изобретению, предназначены для предотвращения или уменьшения прогрессирования в фиброзную фазу миелопролиферативного новообразования, такого как эссенциальная тромбоцитемия или истинная полицитемия. Таким образом, термин «миелофиброз», используемый в настоящем описании, относится к первичному миелофиброзу, а также к вторичному миелофиброзу, включая миелофиброз после ЕТ и миелофиброз после РV. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой первичный миелофиброз. В некоторых вариантах осуществления миелофиброз представляет собой вторичный миелофиброз.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления рак представляет собой солидный рак, например, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы или рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря (такого как, в частности, неинвазивный рак мочевого пузыря, инвазивный рак мочевого пузыря и метастатический и уротелиальный рак мочевого пузыря), рак предстательной железы и почечно-клеточную карциному. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря.

При медицинском лечении любого конкретного субъекта с применением множества частиц, фармацевтической композиции или фармацевтической дозированной единицы, представленной в настоящем описании, уровень и частота дозировки обычно определяются лечащим врачом с должным учетом таких факторов, как и пол, возраст, масса тела и относительное состояние здоровья субъекта, подвергаемого лечению, выбранные способ и форма введения, дополнительное применение других лекарственных средств, например, в комбинированной терапии.

Как правило, суточная доза варьирует от минимальной 0,001 мг/кг массы тела или 0,002 мг/кг массы тела, или 0,005 мг/кг массы тела, или 0,01 мг/кг массы тела, до максимальной 0,2 мг/кг массы тела, или 0,1 мг/кг массы тела, или 0,05 мг/кг массы тела, или 0,02 мг/кг массы тела.

В некоторых вариантах осуществления частицы тасквинимода вводят в количестве от 0,1 до 4 мг/сутки или от 0,2 до 2 мг/сутки, от 0,4 до 1,8 мг/сутки, от 0,5 до 1,5 мг/сутки или от 0,6 до 1,2 мг/сутки, например, 1 мг/сутки.

В некоторых вариантах осуществления дозировку можно постепенно корректировать для достижения оптимальных результатов, так называемое титрование дозы. Например, титрование дозы можно начинать с низкой суточной дозы, например,

0,25 мг и поддерживать этот уровень дозы в течение периода, составляющего 1 или 2 недели. В случае отсутствия значительных побочных эффектов, которые могут быть противопоказанием к повышению дозы, уровень может быть увеличен, например, до 0,5 мг/сутки в течение 1 или 2 недель, после чего можно рассмотреть возможность еще одного увеличения с достижением суточной дозы 1 мг и так далее. В таком способе, если после постепенного увеличения дозы возникают какие-либо значительные побочные эффекты, дозировка может быть снова снижена до предыдущего уровня. Побочные эффекты, которые могут возникнуть, включают те, которые обычно встречаются при этом типе лечения, например: желудочно-кишечные проблемы, усталость и гриппоподобный синдром, которые считаются связанными с дозировкой.

Тасквинимод предпочтительно вводят ежедневно, например, 1-3 раза в сутки или 1-2 раза в сутки, например, один раз в сутки. Однако в некоторых вариантах осуществления лекарственное средство вводят менее часто, например, каждые два дня, раз в неделю и т.д.

Следует отметить, что если вводят фармацевтически приемлемую соль тасквинимода, эквивалентной дозировкой будет являться такая дозировка, которая приводит к указанной дозировке тасквинимода не в форме соли (т.е. в виде свободного основания).

Изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

## ПРИМЕРЫ

В примерах распределение частиц тасквинимода по размерам определяли лазерной дифракцией с помощью прибора Malvern Mastersizer для определения значений  $D(v,0,5)$  и  $D(v,0,9)$  для микронизированного тасквинимода.

Условия анализа представлены в таблице 1.

Таблица 1. Условия анализа

Модуль для образца	Malvern Wet cell accessory
Размер образца	~ 100 мг
Модель анализа	General Purpose (Irregular)
Диспергатор образца	Вода
Скорость перемешивания	2000 об/мин
Смачивающий агент	Triton-X-100 (или эквивалент)
Время перемешивания	5 минут
Рециркуляция	30 секунд при 2000 об/мин
Затенение	15 - 25 %

Наполнитель, используемый в примерах, представлял собой прежелатинизированный крахмал, а именно, Starch 1500® или Lycatab C®, а смазывающим веществом являлось гидрогенизированное растительное масло, а именно, Sterotex® или Lubritab®.

#### ПРИМЕР 1

##### Частицы тасквинимода, имеющие $D(v,0,5)$ 2,3 мкм и $D(v,0,9)$ 6,9 мкм

Порошок тасквинимода (80 г) микронизировали при помощи струйной мельницы, используя азот в качестве технологического газа. Скорость подачи немикронизированного материала контролировали при 6 кг/ч путем использования весового дозатора со шнековым питателем, и давление Вентури устанавливали при 69-103 кПа (10-15 psi (фунтов на квадратный дюйм)). Давление в мельнице устанавливали ниже 276 кПа (40 psi) и регулировали в зависимости от результата анализа контроля в ходе технологического процесса для получения желаемых параметров распределения частиц по размерам ( $D(v,0,5)$  и  $D(v,0,9)$ ).

#### ПРИМЕР 2

##### Частицы тасквинимода, имеющие $D(v,0,5)$ 4,9 мкм и $D(v,0,9)$ 14,0 мкм

Частицы тасквинимода получали, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 3

##### Частицы тасквинимода, имеющие $D(v,0,5)$ 6,4 мкм и $D(v,0,9)$ 16,9 мкм

Частицы тасквинимода получали, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 4

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  2,3 мкм,  $D(v,0,9)$  6,9 мкм)

Капсулу для перорального введения, содержащую частицы тасквинимода по примеру 1 в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали следующим образом: частицы тасквинимода (0,5 г) сначала смешивали с наполнителем (73 г), после чего примешивали смазывающее вещество (1,5 г). Полученной смесью заполняли белые твердые желатиновые капсулы размера 4. Всего было получено 500 капсул, каждая из которых содержала 150 мг смеси, соответствующей дозе тасквинимода 1,0 мг.

#### ПРИМЕР 5

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$

4,9 мкм, D(v,0,9) 14,0 мкм)

Используя частицы тасквинимода по примеру 2, повторяли методику по примеру 4 с получением 500 капсул, каждая из которых имела дозу тасквинимода 1,0 мг.

#### ПРИМЕР 6

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода (D(v,0,5) 6,4 мкм, D(v,0,9) 16,9 мкм)

Используя частицы тасквинимода по примеру 3, повторяли методику по примеру 4 с получением 500 капсул, каждая из которых имела дозу тасквинимода 1,0 мг.

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 1

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода (D(v,0,5) 15,9 мкм, D(v,0,9) 38,1 мкм)

Капсулу, содержащую микронизированные частицы тасквинимода, имеющие D(v,0,5) 15,9 мкм и D(v,0,9) 38,1 мкм, в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали согласно методике по примеру 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, соответствующей дозе тасквинимода 1,0 мг.

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 2

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода (D(v,0,5) 22,4 мкм, D(v,0,9) 63,8 мкм)

Капсулу, содержащую микронизированные частицы тасквинимода, имеющие D(v,0,5) 22,4 мкм и D(v,0,9) 63,8 мкм, в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали согласно методике по примеру 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, соответствующей дозе тасквинимода 1,0 мг.

#### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ПРИМЕР 3

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода (D(v,0,5) 39,9 мкм, D(v,0,9) 121,1 мкм)

Капсулу, содержащую немикронизированные частицы тасквинимода, имеющие D(v,0,5) 39,9 мкм и D(v,0,9) 121,0 мкм, в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали согласно методике по примеру 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, что соответствует дозе тасквинимода 1,0 мг.

#### *Профиль растворения*

Скорость растворения в примерах 4-6 и сравнительных примерах 1-3, соответственно, изучали с использованием аппарата для растворения Ph. Eur. / USP 1

(корзинка типа I) с объемом среды растворения 500 мл, температурой бани 37°C и скоростью перемешивания 100 об/мин, а также тестированием образцов жидкостной хроматографией (LC).

Средой растворения являлся 0,05 М фосфатный буфер, рН 6,8, выбранный для гарантирования растворения по меньшей мере 85% тасквинимода в конце теста, при этом тасквинимод представлял собой слабую кислоту с рКа 6,5 и с растворимостью, увеличивающейся с ростом рН. Полученные профили растворения показаны на фигуре 1. Следует отметить, что даже при  $D(v,0,5)$  всего 15,9 мкм частицы тасквинимода имели удивительно низкую скорость растворения.

Для дальнейшего исследования полученные профили растворения сравнивали статистически с использованием тестов  $f1/f2$  (независимый от модели подход с расчетом фактора сходимости) с примером 5, выбранным в качестве эталона, см. таблицу 2.

Таблица 2. Статистическое сравнение профилей растворения лекарственных средств

Пероральная капсула	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6	Сравн. пр. 1	Сравн. пр. 2	Сравн. пр. 3
$D(v,0,5)$ (мкм)	2,3	4,9	6,4	15,9	22,4	39,9
$D(v,0,9)$ (мкм)	6,9	14,0	16,9	38,1	63,8	121,0
Тасквинимод, растворенный через 30 минут (% по массе)	96	96	95	87	82	59
Фактор различия $f1$	3,5	Ref.	5,2	19,2	27,4	52,8
Фактор сходимости $f2$	64,1	Ref.	63,5	36,8	29,8	16,5

При сравнении профилей растворения с использованием значений  $f1/f2$ , значения  $f1$  до 15 (0-15) и значения  $f2$  больше 50 (50-100) считаются показателем сходства или эквивалентности двух профилей растворения. Статистические тесты сравнения  $f1/f2$  показали, что капсулы из примеров 4 и 6, содержащие частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  2,3 мкм и 6,4 мкм, соответственно, имели профили растворения, аналогичные профилям растворения в примере 5, тогда как капсулы из сравнительных примеров 1-3, содержащие частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 15,9 до 39,9 мкм, имели профили растворения, соответствующие значительно более медленной скорости растворения, чем скорость растворения в примере 5.

### ПРИМЕР 7

#### Частицы тасквинимода, имеющие $D(v,0,5)$ 7,5 мкм и $D(v,0,9)$ 24,7 мкм

Частицы тасквинимода (общее количество 4,5 кг) изготавливали, по существу, так, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 8

Частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  4,3 мкм и  $D(v,0,9)$  18,3 мкм

Частицы тасквинимода (общее количество 0,9 кг) изготавливали, по существу, так, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 9

Частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  3,4 мкм и  $D(v,0,9)$  11,5 мкм

Частицы тасквинимода (общее количество 4,5 кг) изготавливали, по существу, так, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

Распределение частиц по размерам измеряли для частиц из примеров 7-9. Результаты показаны на фигуре 2.

#### ПРИМЕР 10

Частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  8,5 мкм и  $D(v,0,9)$  21,7 мкм

Частицы тасквинимода (общее количество 2,8 кг) изготавливали, по существу, так, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 11

Капсула для перорального применения, содержащая 0,25 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  7,5 мкм,  $D(v,0,9)$  24,7 мкм)

Капсулу для перорального применения, содержащую частицы тасквинимода из примера 7 в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали в промышленном масштабе следующим образом: частицы тасквинимода (0,17% от общей массы смеси) сначала смешивали с наполнителем (97,83% от общей массы смеси), после чего добавляли смазывающее вещество (2,00% от общей массы смеси). Полученной смесью (180 кг) заполняли белые твердые желатиновые капсулы размера 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, что соответствует дозе тасквинимода 0,25 мг, в результате чего максимальный размер партии составил 1 200 000 капсул.

#### ПРИМЕР 12

Капсула для перорального применения, содержащая 0,5 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  4,3 мкм,  $D(v,0,9)$  18,3 мкм)

Капсулу для перорального применения, содержащую частицы тасквинимода из примера 8 в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали в

промышленном масштабе следующим образом: частицы тасквинимода (0,33% от общей массы смеси) сначала смешивали с наполнителем (97,67% от общей массы смеси), после чего добавляли смазывающее вещество (2,00% от общей массы смеси). Полученной смесью (180 кг) заполняли белые твердые желатиновые капсулы размера 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, что соответствует дозе тасквинимода 0,5 мг, в результате чего максимальный размер партии составил 1 200 000 капсул.

#### ПРИМЕР 13

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  3,4 мкм,  $D(v,0,9)$  11,5 мкм)

Капсулу для перорального применения, содержащую частицы тасквинимода из примера 9 в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали в промышленном масштабе следующим образом: частицы тасквинимода (0,67% от общей массы смеси) сначала смешивали с наполнителем (97,33% от общей массы смеси), после чего добавляли смазывающее вещество (2,00% от общей массы смеси). Полученной смесью (180 кг) заполняли белые твердые желатиновые капсулы размера 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, что соответствует дозе тасквинимода 1,0 мг, в результате чего максимальный размер партии составил 1 200 000 капсул.

#### ПРИМЕР 14

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  8,5 мкм,  $D(v,0,9)$  21,7 мкм)

Капсулу для перорального применения, содержащую частицы тасквинимода из примера 10 в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали в промышленном масштабе следующим образом: частицы тасквинимода (0,67% от общей массы смеси) сначала смешивали с наполнителем (97,33% от общей массы смеси), после чего добавляли смазывающее вещество (2,00% от общей массы смеси). Полученной смесью (180 кг) заполняли белые твердые желатиновые капсулы размера 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, что соответствует дозе тасквинимода 1,0 мг, в результате чего максимальный размер партии составил 1200000 капсул. Скорость растворения капсул из примеров 13 и 14 измеряли с помощью анализа, как описано выше в настоящем описании. Результаты показаны на фигуре 3.

#### ПРИМЕР 15

Частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  4,8 мкм и  $D(v,0,9)$  16,0 мкм

Частицы тасквинимода (общее количество 0,9 кг) изготавливали, по существу, так, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 16

Частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  5,2 мкм и  $D(v,0,9)$  16,0 мкм

Частицы тасквинимода (общее количество 2,0 кг) изготавливали, по существу, так, как описано в ПРИМЕРЕ 1.

#### ПРИМЕР 17

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  4,8 мкм,  $D(v,0,9)$  16 мкм)

Используя частицы тасквинимода из примера 15, повторяли методику из примера 13, получая 200000 капсул, при этом каждая капсула содержала 1,0 мг тасквинимода.

#### ПРИМЕРЫ 18-20

Капсула для перорального применения, содержащая 1,0 мг тасквинимода ( $D(v,0,5)$  5,2 мкм,  $D(v,0,9)$  16 мкм)

Используя частицы тасквинимода из примера 16, повторяли методику из примера 13, получая 3 партии по 200000 капсул, при этом каждая капсула содержала 1,0 мг тасквинимода. Скорость растворения капсул из примеров 17-20 измеряли с помощью анализа, описанного выше в настоящем описании. Результаты показаны на фигуре 4.

Как показано на фигуре 4, профили растворения различных партий капсул являются очень сходными для капсул, содержащих частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  4,8 мкм (пример 17) и 5,2 мкм (примеры 18-20), соответственно, и профили растворения соответствуют составу с немедленным высвобождением.

#### ПРИМЕР 21

Частицы тасквинимода, имеющие  $D(v,0,5)$  6,0 мкм и  $D(v,0,9)$  16 мкм

Порошок тасквинимода (300 г) микронизировали с помощью спиральной струйной мельницы Alpine® Spiral Jet Mill 50 AS (от фирмы Hosokawa Alpine AG, Germany) с использованием азота в качестве технологического газа. Скорость подачи немикронизированного материала контролировали при 10 г/мин путем использования вибрационного питателя, а давление в инжекторе устанавливали при 1,8-5 бар. Давление в мельнице устанавливали при 0,5-1 бар для получения желаемых параметров распределения частиц по размерам ( $D(v,0,5)$  и  $D(v,0,9)$ ).



ПРИМЕР 22

Капсула для перорального применения, содержащая 0,25 мг тасквинимода (D(v,0,5) 6,0 мкм, D(v,0,9) 16 мкм)

Капсулу для перорального применения, содержащую частицы тасквинимода из примера 21 в смеси с наполнителем и смазывающим веществом, изготавливали в промышленном масштабе следующим образом: частицы тасквинимода (0,17% от общей массы смеси) сначала смешивали с наполнителем (97,83% от общей массы смеси), после чего добавляли смазывающее вещество (2,00% от общей массы смеси). Полученной смесью (7,5 кг) заполняли белые твердые желатиновые капсулы размера 4. Каждая капсула содержала 150 мг смеси, что соответствует дозе тасквинимода 0,25 мг, в результате чего максимальный размер партии составил 50000 капсул.

Скорость растворения капсул из примера 22 измеряли с помощью анализа, как описано выше в настоящем описании. Полученные профили растворения были аналогичны профилям растворения в примерах 17-20 и соответствовали составу с немедленным высвобождением.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Множество частиц, содержащих тасквинимод в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли, при этом указанные частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 30 мкм и  $D(v,0,5)$  не более 15 мкм.
2. Множество частиц по п. 1, где указанные частицы имеют  $D(v,0,9)$  не более 25 мкм и  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 2 мкм до 9 мкм.
3. Множество частиц по п. 1 или 2, где указанные частицы имеют  $D(v,0,5)$  в диапазоне от 3 до 7 мкм.
4. Множество частиц по любому из пп. 1-3 для применения в терапии.
5. Фармацевтическая композиция, содержащая множество частиц по любому из пп. 1-3 и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.
6. Фармацевтическая композиция по п. 5, содержащая указанное множество частиц в количестве от 0,1 до 10% по массе композиции.
7. Фармацевтическая композиция по п. 5 или 6, где фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества содержат наполнитель и смазывающее вещество.
8. Фармацевтическая дозированная единица, содержащая фармацевтическую композицию по любому из пп. 5-7.
9. Фармацевтическая дозированная единица по п. 8, содержащая множество частиц в количестве в диапазоне от 0,1 до 2 мг, предпочтительно в диапазоне от 0,2 до 1 мг.
10. Фармацевтическая дозированная единица по п. 8 или 9 для перорального введения.
11. Фармацевтическая дозированная единица по п. 10, которая представляет собой капсулу или таблетку.
12. Фармацевтическая дозированная единица по любому из пп. 8-11, которая представляет собой фармацевтическую дозированную единицу с немедленным высвобождением.
13. Множество частиц по любому из пп. 1-3, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 5-7, или фармацевтическая дозированная единица по любому из пп. 8-12, для применения в лечении рака.
14. Множество частиц, или фармацевтическая композиция, или фармацевтическая дозированная единица для применения по п. 13, где рак представляет собой гематологический рак или солидный рак.
15. Множество частиц, или фармацевтическая композиция, или фармацевтическая дозированная единица для применения по п. 14, где гематологический

рак выбран из множественной миеломы, лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного новообразования и лейкоза, и/или солидный рак выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака легких, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака яичников, нейроэндокринных опухолей (NET) и гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (GEP-NET).

16. Применение множества частиц по любому из пп. 1-3 или фармацевтической композиции по любому из пп. 5-7 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

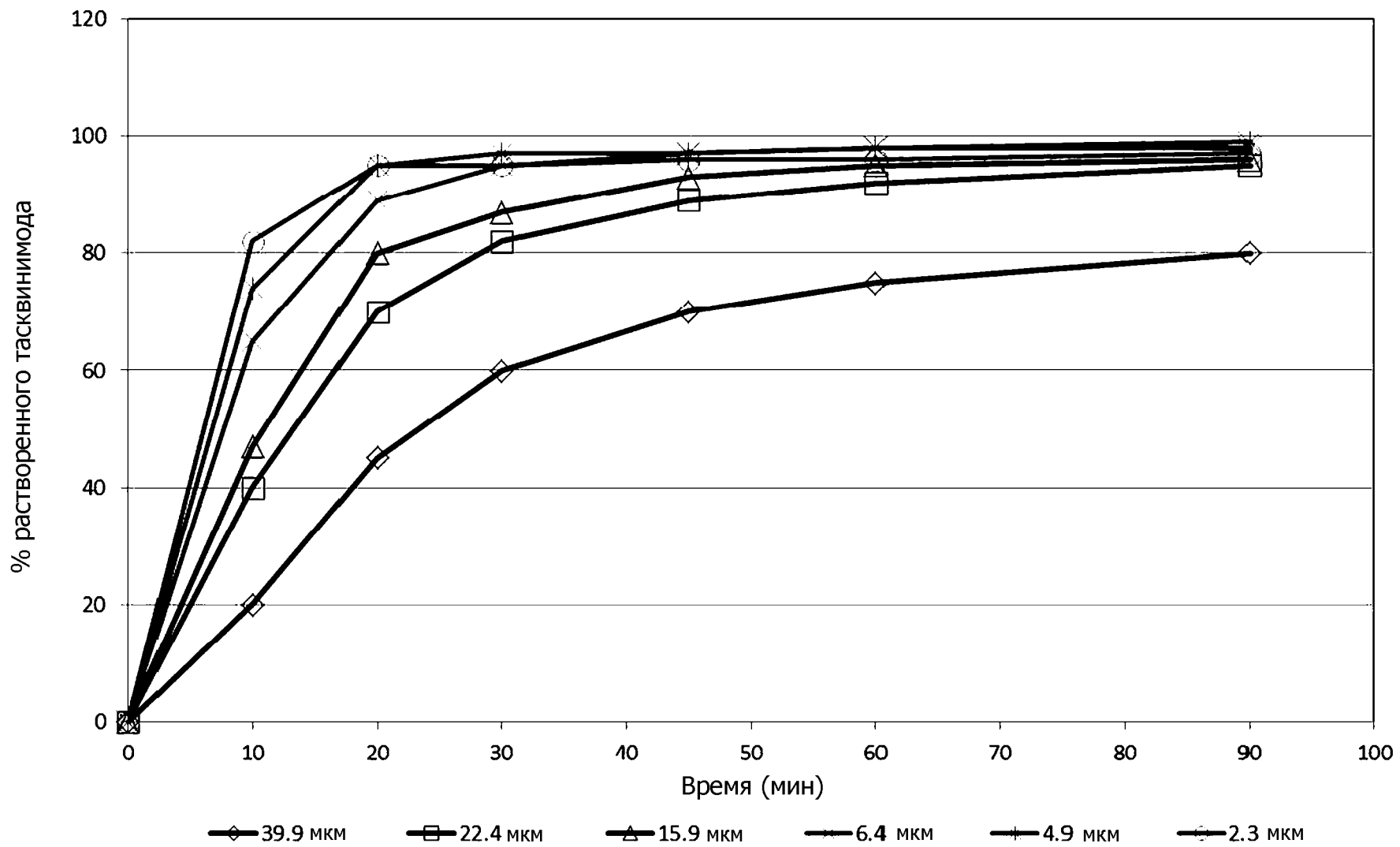
17. Применение по п. 16, где рак представляет собой гематологический рак или солидный рак.

18. Применение по п. 17, где гематологический рак выбран из множественной миеломы, лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного новообразования и лейкоза, и/или солидный рак выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака легких, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака яичников, нейроэндокринных опухолей (NET) и гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (GEP-NET).

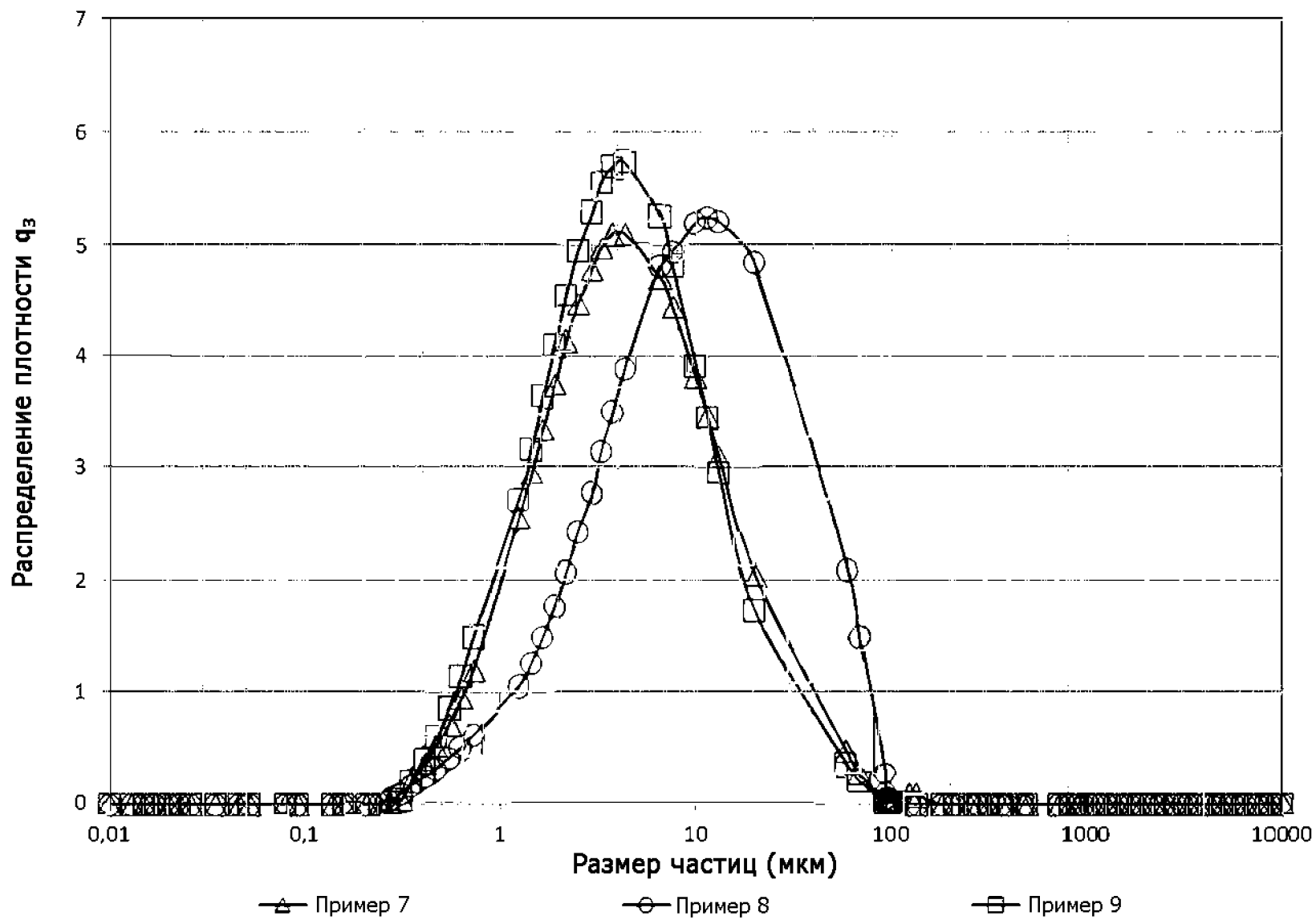
19. Способ лечения рака путем введения млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества множества частиц по любому из пп. 1-3, или фармацевтической композиции по любому из пп. 5-7, или фармацевтической дозированной единицы по любому из пп. 8-12.

20. Способ по п. 19, где рак представляет собой гематологический рак или солидный рак.

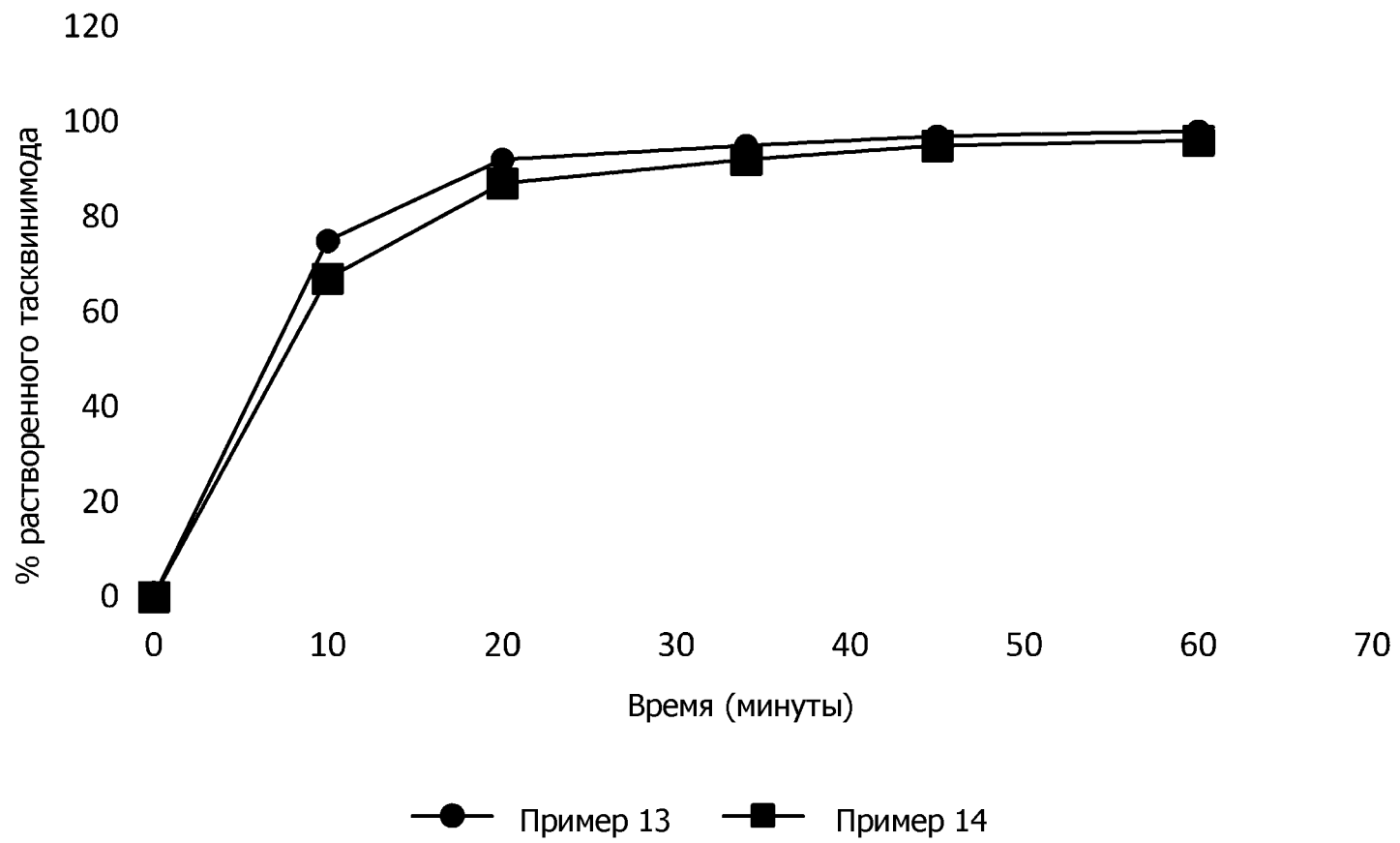
21. Способ по п. 20, где гематологический рак выбран из множественной миеломы, лимфомы, миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного новообразования и лейкоза, и/или солидный рак выбран из рака мочевого пузыря, меланомы, рака легких, колоректального рака, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточной карциномы, рака яичников, нейроэндокринных опухолей (NET) и гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей (GEP-NET).



ФИГ. 1

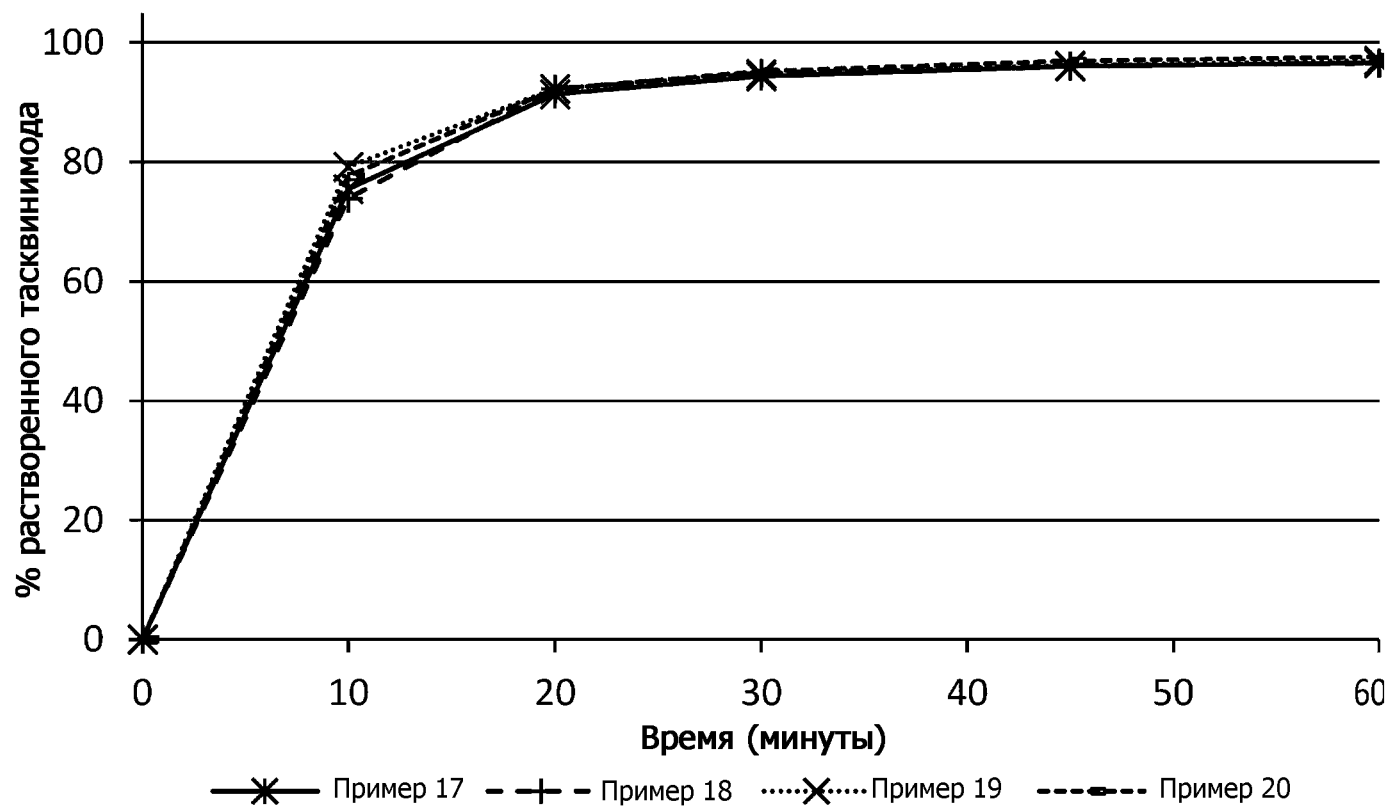


ФИГ. 2



3/4

Фиг. 3



Фиг. 4